



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 211 036<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК<sup>7</sup> A 61 K 31/502, C 07 D 237/32,  
A 61 P 37/02, 29/00, 35/00, 39/06

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001131130/14, 20.11.2001  
(24) Дата начала действия патента: 20.11.2001  
(46) Дата публикации: 27.08.2003  
(56) Ссылки: RU 2167659 C1, 27.05.2001. RU 2155043 C1, 27.08.2000. RU 2163122 C1, 20.02.2001. US 5543410 A, 06.08.1996. US 5512573 A, 30.04.1996.  
(98) Адрес для переписки:  
125414, Москва, а/я-17, пат.пов.  
О.М.Брегману, рег.№ 161

(71) Заявитель:  
Общество с ограниченной ответственностью  
"Абидофарма"  
(72) Изобретатель: Предводителей Д.А.,  
Абидов М.Т.  
(73) Патентообладатель:  
Общество с ограниченной ответственностью  
"Абидофарма"

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА

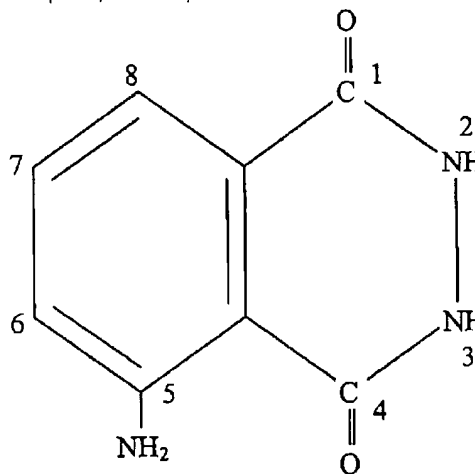
(57)

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным препаратам, обладающим иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием. Лекарственный препарат (7 вариантов) содержит смесь двух или трех щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Сущность способа производства лекарственного препарата состоит в получении указанных солей и их смесей путем проведения циклов переработки исходных составов и обработки промежуточных составов до получения целевого продукта с повторным использованием маточных растворов в указанном процессе после выделения из этих растворов промежуточного состава и целевого продукта. Разработанные варианты лекарственного препарата отличаются по длительности и спектру действия, а также по фармакокинетическим параметрам и в зависимости от чистоты выполнения щелочных солей могут применяться и при пероральном приеме, и при внутримышечном

инъекции и для других медицинских процедур. Предложенный способ производства препарата представляет собой высокотехнологичный процесс малоотходного фармацевтического производства. 8 с. и 34 з.п. ф-лы, 3 табл., 4 ил.



Фиг. 1

RU 2 211 036 C2

RU 2 211 036 C2



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 211 036** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/502, C 07 D 237/32,**  
**A 61 P 37/02, 29/00, 35/00, 39/06**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001131130/14, 20.11.2001

(24) Effective date for property rights: 20.11.2001

(46) Date of publication: 27.08.2003

(98) Mail address:  
125414, Moskva, a/ja-17, pat.pov.  
O.M.Bregmanu, reg.№ 161

(71) Applicant:  
Obshchestvo s ogranichennoj  
otvetstvennost'ju "Abidofarma"

(72) Inventor: Predvoditelev D.A.,  
Abidov M.T.

(73) Proprietor:  
Obshchestvo s ogranichennoj  
otvetstvennost'ju "Abidofarma"

(54) **MEDICINAL PREPARATION (VARIANTS) AND METHOD FOR ITS PRODUCTION**

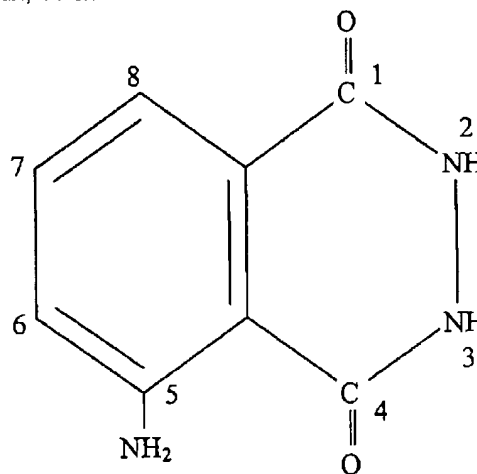
(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE:  
invention relates to medicinal preparations  
eliciting immunomodulating,  
anti-inflammatory, antitumor and antioxidant  
effects. Medicinal preparation (7 variants)  
comprises a mixture of two or three alkaline  
salts of

5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione.

Method for production of medicinal  
preparation involves preparing indicated  
salts and their mixtures by carrying out  
cycles of processing the parent composites  
and treatment of intermediate composites up  
to preparing the end product with repeated  
using mother liquors in indicated process  
after isolation an intermediate composite  
from these solutions and the end product.  
The developed variants of medicinal  
preparation differ by duration and spectrum  
of effect and by pharmacokinetic parameters  
also and can be used by oral intake,  
intramuscular injection and for other  
medicinal procedures depending on purity of  
preparing alkaline salts. Proposed method  
for production of the preparation is highly

technological process of small-waste  
pharmaceutical production. EFFECT: improved  
preparing method, valuable medicinal  
properties of preparation. 42 cl, 4 dwg, 3  
tbl, 14 ex



Фиг. 1

RU 2 211 036 C2

RU 2 211 036 C2

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему, а также к химико-фармацевтическому производству этих лекарственных средств.

Известен лекарственный препарат "натрия нукленат" - натриевая соль нуклеиновой кислоты, представляющая собой препарат иммуномодулирующего действия в виде белого или слегка желтоватого порошка, легко растворимого в воде с образованием опалесцирующих растворов, обладающий способностью стимулировать миграцию и кооперацию Т и В-лимфоцитов, повышать фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов неспецифической резистентности (см., например, М.Д. Машковский. Лекарственные средства.-М.: Медицина, 1985, т. 2, с. 172).

Однако инъекционное введение этого препарата болезненно, и это вызывает необходимость дополнительного введения пациентам обезболивающих препаратов, что не всегда им показано.

Наиболее близким фармакологическим аналогом-прототипом является применяемый в качестве иммуномодулятора и обладающий также противовоспалительными и антиоксидантными свойствами лекарственный препарат - натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, представляющий собой соль люминола в виде белого или светло-желтого легко растворимого в воде кристаллического порошка (см., например, патент РФ 2163122 с приоритетом от 01.08.2000, МПК А 61 К 31/502, А 61 Р 37/02, 29/00).

Указанный выше лекарственный препарат обладает бифуркационной активностью. Так, введение пациенту натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона при слабой реакции клеточного иммунитета, например, при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, которая проявляется выбросом ими TNF (фактора некроза опухолей), интерлейкинов и других острофазных белков. При воспалительных процессах этот иммуномодулятор на несколько часов подавляет активность макрофагов, но при этом одновременно усиливает микробицидную систему клеток.

Этот лекарственный препарат не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений, однако он имеет ограниченный спектр (диапазон) действия, ограниченную продолжительность активности (продолгации) в биосистемах, а, кроме того, из-за примесей (загрязнений), которые в нем имеются, не обеспечивает возможности длительного хранения его в водных растворах, приготовленных, например, для инъектирования, орошения или ингаляций.

Известен способ получения 5-амино-2,3-дигидрофталазиндиона-1,4 (люминола), включающий восстановление 3-нитрофталевой кислоты в водной среде гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора с последующим упариванием раствора и его нагреванием при температуре 120°C в присутствии гидразингидрата и уксусной кислоты, который применяют в качестве хемилюминесцентора (см., например, авторское свидетельство СССР 130903 с приоритетом от 21.11.59, бюл.

16 за 1960).

Этот способ позволяет получать целевой продукт в виде порошка, обладающего хорошими люминесцентными свойствами. Однако применение люминола в качестве лекарственного препарата неэффективно, так как он практически не растворим ни в воде, ни в физиологических и изотонических растворах разных типов, ни в обычных органических растворителях. Поэтому при применении люминола, например, в качестве люминофора его не очищают после синтеза, а используют в техническом виде.

Наиболее близким в плане синтеза лекарственных препаратов аналогом-прототипом является способ получения натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона (см., например, патент РФ 2155043 с приоритетом от 28.03.2000), включающий взаимодействие 3-нитрофталевого ангидрида с гидразингидратом в уксусной кислоте при температуре (90-120)°C с получением 5-нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, путем восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион, после обработки которого гидроксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона получают целевой продукт.

Однако химическое строение и индивидуальность этого продукта, а также его чистота в указанном выше способе синтеза фактически ничем не подтверждены, кроме как указанием о применении для этой цели УФ-спектроскопии, которая по своим техническим возможностям не дает убедительного ответа на эти вопросы. В то же время техническая натриевая соль люминола, как и сам технический люминол, которые после их синтеза никак не очищаются, кроме основного вещества, содержат примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов (следов Ni-катализатора), нитро- и аминокислот, ароматических кислот, активированного угля и др. Техническая натриевая соль люминола дополнительно загрязнена гидроксидом натрия, который был использован в процессе ее получения.

Проведенные исследования показали, что, хотя этот способ обеспечивает синтез продукта, обладающего лекарственными свойствами, полученный препарат оказывается загрязненным многочисленными примесями, что не дает возможности его хранения в водных растворах, приготовленных, например, для инъектирования, орошения или ингаляций. Кроме того, данный способ несовершенен технологически, поскольку применяемые при его осуществлении составляющие после выделения целевого продукта более не используются, а идут в отходы производства, причем в эти отходы попадает и неизвлеченный из реакционной смеси остаток целевого продукта после отделения его основной массы из реакционной среды.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь литиевой и натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:  
натриевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
1,0-98,0; литиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:  
калиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
1,0-98,0; литиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона-оста  
льное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:  
натриевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
1,0-98,0; калиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовоспалительным и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь литиевой, натриевой и калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:  
натриевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
1,0-85,5; калиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
1,0-55,0; литиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, или литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и питьевую воду или воду для инъекций при следующем соотношении составляющих, мас. %:  
смесь указанных щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
0,5-25,0; вода - остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он содержит смесь или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, или литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и наполнитель в виде пяти- или шестиатомного

спирта, например ксилита, или углевода, например глюкозы, и/или витамина, например витамина С, при следующих соотношениях составляющих, мас. %:  
указанная смесь щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
5,0-50,0; наполнитель - остальное.

Сущность изобретения состоит в том, что лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, характеризуется тем, что он выполнен в виде раствора смеси или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, или литиевой, натриевой и калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и наполнителя в виде пяти- или шестиатомного спирта, например ксилита, или углевода, например глюкозы, и/или витамина, например витамина С, или в питьевой воде, или в воде для инъекций при следующем соотношении составляющих, мас. %:  
указанная смесь щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
0,25-25,0; наполнитель 0,25-25,0; вода -  
остальное.

При этом указанная смесь щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
выполнена в виде или технических солей, или химически чистых солей, или солей особой чистоты, или медикаментозных химически чистых солей, или медикаментозных солей особой чистоты.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе производства лекарственного препарата, обладающего иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, включающего воздействие водного раствора гидроксида щелочного металла на исходный состав, содержащий  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, с последующим осаждением с использованием органического растворителя полученного в результате этого воздействия промежуточного состава в виде щелочной соли

5-амино-2,3-дигидро-3-дигидро-1,4-фталазинд  
иона, а также получение целевого продукта, производство лекарственных препаратов ведут повторяющимися циклами, в каждом из которых на исходный состав, содержащий коммерческий или технический, или химически чистый

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, или их смеси, воздействуют водным раствором гидроксида щелочного металла или смеси гидроксидов щелочных металлов, а промежуточный состав выделяют соответственно в виде технической или химически чистой соответствующей соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси таких солей, а затем этот промежуточный состав растворяют в воде или в соответствующем гидрокарбонатном буферном растворе и обрабатывают до получения целевого продукта соответственно в виде химически чистой или медикаментозной химически чистой, или особой чистоты, или медикаментозной особой чистоты соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или в виде смесей таких солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, которые после получения высушивают, причем оставшиеся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточные растворы перерабатывают, а полученные после этой переработки осадок и оставшиеся части маточных растворов или выводят из цикла, или смешивают или с исходным составом, или с реакционной смесью, получаемой в последующем цикле производства.

При этом для взаимодействия с 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндионом выбирают водные растворы гидроксидов или лития, или натрия, или калия, или водный раствор смеси гидроксидов или лития и натрия, или лития и калия, или натрия и калия, или лития, натрия и калия, причем целевой продукт получают в виде соответственно или в виде смеси литиевой и натриевой, или в виде смеси литиевой и калиевой, или в виде смеси натриевой и калиевой, или в виде смеси литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

При этом для взаимодействия 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона с индивидуальными гидроксидами щелочных металлов или смесями этих гидроксидов их количество выбирают в соотношении их молей, равном 1:(0,85-3,0), причем при получении смесей литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, калиевой и натриевой и литиевой, калиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона количество используемых гидроксидов или лития и натрия, или лития и калия, или калия и натрия, или лития, калия и натрия выбирают в соотношении их масс, равном (0,1-2):1, (0,2-1,5):1, (0,1-3):1 и (0,5-1,5):1; (0,2-3) соответственно.

При этом очистку щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона от примесей проводят с помощью адсорбционного хроматографирования путем пропускания в соответствующей хроматографической колонке водных растворов этих солей через слой сорбента, например через слой или оксида алюминия, или целлюлозы для хроматографии, или бентонитовых глин, причем массы щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и сорбента выбирают в соотношении 1: (0,1-15).

Кроме того, выделение промежуточного состава - технических или химически чистых щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси этих солей производят путем введения в реакционную смесь, полученную после взаимодействия соответственно коммерческого, технического или химически чистого

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона с водным раствором гидроксида щелочного металла или соответственно смеси гидроксидов, ацетона или изопропилового спирта, охлаждения этой реакционной смеси до температуры -1-+15°C и ее выдерживания при этой температуре в течение 0,25-24 часов.

Кроме того, при обработке промежуточного состава - технических или

химически чистых щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесей соответствующих солей проводят кристаллизацию соответствующей полученной щелочной соли или соответственно смеси щелочных солей и получают соответственно химически чистый или особой чистоты продукт.

При этом при обработке промежуточного состава вначале с помощью ионообменной хроматографии проводят процедуру полного или частичного ионного обмена, а затем проводят адсорбционное хроматографирование или кристаллизацию полученной после проведения этой процедуры щелочной соли или соответственно смеси щелочных солей.

При этом технические или химически чистые щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона кристаллизуют или на воздухе, после чего получают соответственно химически чистые или особой чистоты щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или, например, в боксе при соблюдении условий повышенной стерильности, например в атмосфере очищенного воздуха или инертного газа и после чего получают соответственно медикаментозные химически чистые или медикаментозные особой чистоты щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Кроме того, кристаллизацию промежуточного состава (щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или их смесей) проводят путем его растворения в воде или в водных растворах соответствующих гидрокарбонатов при температуре 45-80°C, охлаждения водного раствора до температуры -1-+15°C и выдерживания его при этой температуре в течение 0,5-24 часов, причем количество промежуточного состава (щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) при кристаллизации из воды или из гидрокарбонатных буферных растворов выбирают в соотношении их масс, равном 1:(2,0-12).

Кроме того, кристаллизацию промежуточного состава в виде калиевой или натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона проводят из водных буферных растворов соответственно гидрокарбоната калия или гидрокарбоната натрия, причем при кристаллизации из воды или из гидрокарбонатных буферных водных растворов используют или деионизованную (обессоленную), или дистиллированную воду и при этом воду предварительно подвергают кипячению в течение 0,1-2 часов.

Кроме того, при обработке промежуточного состава или целевого продукта после их выделения в виде щелочных солей или смеси щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона производят их высушивание, причем высушивание промежуточного состава или целевого продукта в виде соответственно щелочных солей или смеси щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона после их выделения производят до безводного порошка или в сушильном шкафу при температуре 60-70°C в течение 2-5 часов, или вначале на воздухе, например, при

комнатной температуре или в потоке охлажденного до температуры 4-15°C инертного газа, например аргона или азота, а затем, например, в сушильном шкафу при температуре 60-70°C в течение 2-5 часов.

При этом высушивание промежуточного состава в виде калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона до безводного порошка, а в виде литиевой или натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона до кристаллогидратов с двумя молями кристаллизационной воды проводят при комнатной температуре в течение 10-14 часов.

Кроме того, оставшиеся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточные растворы перерабатывают путем воздействия на них водным раствором кислоты или смеси кислот до получения осадка в виде 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, причем в качестве водного раствора кислоты или смеси кислот соответственно используют водный раствор или органической, например уксусной или пропионовой, или неорганической, например серной или соляной, или ортофосфорной кислоты, или водный раствор смеси этих органических и неорганических кислот.

При этом в виде осадка из маточного раствора технической щелочной соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси этих солей выделяют технический 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, а из маточного раствора химически чистой щелочной соли или из маточного раствора медикаментозной химически чистой щелочной соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси этих солей, или особой чистоты щелочной соли, или медикаментозной особой чистоты щелочной соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси этих солей выделяют химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Кроме того, оставшийся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточный раствор перерабатывают путем отгонки или упаривания, причем при переработке путем отгонки или упаривания из оставшегося после выделения промежуточного состава маточного раствора удаляют введенный ранее органический осадитель и 30-70% воды, а при соответствующей переработке из оставшегося после выделения целевого продукта маточного раствора удаляют 30-70% воды.

Кроме того, литиевую соль или смесь литиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например через ионообменную колонку, заполненную смолой КУ-2-8ЧС в Li<sup>+</sup>-форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

Кроме того, литиевую соль или смесь литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной

хроматографии путем пропускания водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например через ионообменную колонку, заполненную смолой КУ-2-8ЧС в Li<sup>+</sup>-форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

Кроме того, натриевую соль или смесь натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например через ионообменную колонку, заполненную смолой КУ-2-8ЧС в Na<sup>+</sup>-форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

Кроме того, калиевую соль или смесь калиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например через ионообменную колонку, заполненную смолой КУ-2-8ЧС в K<sup>+</sup>-форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

При этом литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в Li<sup>+</sup>-форме водного раствора натриевой или калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью 0,1-1,0 мл/мин, натриевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в Na<sup>+</sup>-форме водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью 0,1-1,0 мл/мин, а калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в K<sup>+</sup>-форме водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью 0,1-1,0 мл/мин.

Кроме того, смесь литиевой и натриевой, литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через ионообменную колонку в Li<sup>+</sup>-форме водного раствора соответственно натриевой или калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин, а смесь натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через ионообменную колонку в Na<sup>+</sup>-форме водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или при пропускании через ионообменную колонку в K<sup>+</sup>-форме водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин.

При этом при проведении ионообменной

хроматографии используют 0,5-2,0 молярные растворы щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в воде, а рабочий объем колонки для хроматографии выбирают из расчета 300-2000 см<sup>3</sup> на 1 моль пропускаемой через эту колонку щелочной соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Кроме того, смеси литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой, а также литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают смешиванием составляющих в заданных соотношениях.

Проведенные исследования показали, что введение пациенту в качестве лекарственного препарата или смеси литиевой и натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона оказывает воздействие на пациента, сходное с вышеописанным воздействием натриевой соли люминола (см., например, патент РФ 2163122).

Так, при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, при введении вышеуказанных препаратов наблюдается выброс TNF (фактора некроза опухолей), интерлейкинов и других острофазных белков, что свидетельствует об активизации макрофагов. Одновременно также специфически реагируют на введение лекарственного препарата Т-лимфоциты.

При воспалительных процессах данные лекарственные препараты во всех рассмотренных вариантах избирательно подавляют активность макрофагов, снижая соответственно уровень TNF и острофазных белков, что приводит к сглаживанию симптомов интоксикации. При этом происходит также активизация супероксидобразующей функции и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и соответствующее усиление микробицидной системы клеток и купирование воспалительного процесса.

Лекарственный препарат в каждом из полученных вариантов не токсичен и его применение в диапазоне дозировок 20-2000 мг/сутки не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений.

Особое значение имеет высокая биологическая активность и пролонгированное действие смесей щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, включающих калиевую соль, что позволяет существенно уменьшить дозы применения соответствующих вариантов лекарственного препарата и увеличить интервалы между его приемами, например, по сравнению с интервалами между приемами препарата в виде натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (прототип).

Лекарственный препарат, выполненный в виде смесей химически чистых и смесей медикаментозных щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона,

может применяться при пероральном приеме в виде порошков и таблеток или их капсулированных водных растворов, а также при проведении лечебных водных процедур или орального (ингаляции), или гинекологического, или уретрального, или проктологического орошения и клизмования соответственно в виде порошков или их капсулированных водных растворов, или в составе липосом; лекарственный препарат, выполненный в виде медикаментозных особой чистоты смеси этих солей, в соответствующих лекарственных формах можно использовать, как и в ранее указанных процедурах, так и при внутримышечном введении.

При этом варианты выполнения лекарственного препарата, обладая вышеуказанными свойствами, отличаются по длительности и спектру действия, а также и по фармакокинетическим параметрам, что позволяет назначать схему требуемого лечения с использованием выбранного варианта лекарственного препарата и формы его применения. Такое лечение может проводиться с учетом возможностей конкретного варианта, а также возможности перехода от одного варианта лекарственного препарата или формы его применения к другому варианту лекарственного препарата или соответственно другой лекарственной форме без негативного воздействия, вызываемого кардинальным изменением назначений, на пациента. Это может иметь значение и при учете экономической стороны лечения, поскольку стоимость лекарственного препарата напрямую зависит от сложности процедуры его получения.

Особое значение имеет устойчивость и стабильность при длительном хранении водных растворов входящих в лекарственные препараты медикаментозных химически чистых и особой чистоты щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. Так, например, растворы всех смесей вышеуказанных щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в воде для инъекций сохранялись на свету в стеклянных закрытых сосудах более года без изменения своих физико-химических свойств, в то время как в контрольных опытах соответствующие растворы коммерческих и технических солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их смесей при тех же условиях хранения темнели уже через 3-5 дней. Такая устойчивость заявленных препаратов в водных растворах подтверждает возможность их применения в виде принятых фармацевтической промышленностью соответствующих лекарственных форм.

При этом отсутствие аллергических реакций и токсичности лекарственного препарата, выполненного в виде смесей медикаментозных щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, позволяет рекомендовать их использование в виде также профилактических средств, например, для профилактики респираторных (ингаляции верхних дыхательных путей или полоскания горла водным раствором лекарственного препарата) и других заболеваний.

Предварительное исследование биологической активности, а именно

иммуномодулирующего действия, смесей литиевых, натриевых и калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в вышеуказанных комбинациях проводили на инфицированных закритическими дозами микробных клеток сальмонеллы, брюшного тифа (*S. Typhimurium*) лабораторных мышах, выбранных в качестве тест-биообъектов. При этом оказалось, что уже трехкратное введение лекарственного препарата оказывает протективное действие и защищает тест-биообъекты от гибели, причем при использовании лекарственного препарата в вариантах, содержащих калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и соответствующих смесей солей, обнаружен их пролонгированный лечебный эффект.

Предложенный способ производства лекарственного препарата представляет собой высокотехнологичный процесс малоотходного и даже безотходного производства, обеспечивающий получение вариантов лекарственного препарата разной степени химической чистоты, в том числе и медикаментозных, что существенно расширяет возможности их использования и в случаях длительного хранения в водных растворах.

Изобретение подтверждается примерами.

Пример 1.

Больной Ж., 42 года.

Жалобы на приступообразный кашель, быструю утомляемость при физической нагрузке, частое повышение температуры.

При поступлении прослушиваются сухие хрипы справа.

Проведен курс лечения лекарственным препаратом.

Первые 3 дня один раз в день внутримышечно инъекции по 50 мг калиевой (соответственно медикаментозной особой чистоты) соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в 1 мл воды для инъекций, а затем назначен пероральный прием в течение 7 дней смеси калиевой и натриевой (соответственно медикаментозных химически чистых) солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в виде порошка по 100 мг при равном соотношении составляющих по 3 раза в день, через час после еды.

Спустя 10 дней после начала лечения рекомендовано продолжение приема указанной смеси калиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в таблетках по 25 мг один раз в день в течение 5-7 дней.

Через 2 недели после проведения лечения при обследовании пациента хрипов нет, общее состояние удовлетворительное.

Пример 2.

Больной Т., 27 лет.

Предполагает, что заболевание является осложнением после недавно перенесенного гриппа.

Высокая (до 39,6 °С) температура в течение 10 дней, частые приступы изнурительного кашля, общая слабость. Назначенное ранее лечение (инъекции канамицина и перорально сульфадиметоксин по рекомендованной (М.Д. Машковский. Лекарственные средства.- М.: Медицина, 1985, т. 2, с. 286) схеме приема) не помогло.

При поступлении состояние средней тяжести, прослушиваются влажные хрипы.

Диагноз: двусторонняя пневмония.

Проведено лечение лекарственным препаратом.

Первые 5 дней через день внутримышечно инъекции калиевой (соответственно медикаментозной особой чистоты) соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по 300 мг в 3 мл воды для инъекций, с 7-го по 10-й день - инъекции соответствующей калиевой соли в смеси с аскорбиновой кислотой и глюкозой соответственно по 75 мг, 25 мг и 10 мг в 10 мл воды для инъекций один раз в день, затем в течение недели смесь калиевой и натриевой (соответственно медикаментозных химически чистых) солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в таблетках по 50 мг в равных долях и аскорбиновую кислоту в порошке по 50 мг по три раза в день перед едой.

На пятый день лечения температура нормализовалась.

При обследовании после проведенного лечения состояние удовлетворительное, хрипы не прослушиваются. На RG-затемнений нет.

Пример 3.

Больная П., 60 лет.

Прооперирована в июле 2000 года по поводу рака прямой кишки. Проведен курс химиотерапии. Ухудшение состояния.

В феврале-марте 2001 проведено лечение лекарственным препаратом, включавшее внутримышечное инъектирование смесью калиевой и натриевой солей (соответственно медикаментозных особой чистоты) 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по 100 мг смеси (соотношение составляющих: 70 мг калиевой и 30 мг натриевой солей) в 2 мл воды для инъекций по одному разу в сутки в течение 10 дней, прием таблеток натриевой соли (соответственно медикаментозной химически чистой) 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по 50 мг 2 раза в день за час до еды, а также клизмы перед сном: вначале очистительная прокипяченной питьевой водой, а затем лечебная, содержащая раствор 150 мг химически чистой калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона на 50-150 мл прокипяченной воды в течение 20 дней.

При обследовании через 1,5 месяца после лечения состояние удовлетворительное.

Пример 4.

Больная В., 22 года.

В декабре 2000 года обнаружена опухоль (3 x 3 x 4) см<sup>3</sup> левой молочной железы.

Маммография: фиброзно-кистозная мастопатия левой молочной железы.

Биопсия: обнаружены атипичные клетки.

Проведено внутримышечное инъектирование: вначале по одной в день ежедневно 15 инъекций водным раствором смеси литиевой и калиевой солей (соответственно медикаментозных особой чистоты)

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по 200 мг смеси солей (в соотношении 50 мг литиевой и 150 мг калиевой соли) в 4 мл воды для инъекций, затем после десятидневного перерыва ежедневно по одной в день 10 инъекций раствором (соответственно медикаментозных особой чистоты) литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (100 мг соли в 2 мл воды для инъекций), а

также смазывание 2-3 раза в день области нахождения опухоли мазевым составом, включающим порошок литиевой соли (химически чистой)

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и мазевую основу (детский крем) в соотношении составляющих, об. %: 50 на 50.

Через три недели после лечения опухоль практически не прощупывается, при повторной биопсии атипичные клетки не обнаружены.

Пример 5.

Больной П., 65 лет., с 40 лет болен сахарным диабетом.

Жалобы: затрудненное мочеиспускание с частыми позывами.

УЗИ: отмечена гипертрофия предстательной железы.

Диагноз: аденома (55-60 см<sup>3</sup>) предстательной железы.

Проведен курс лечения из 20 внутримышечных инъекций водного раствора 200 мг смеси литиевой и натриевой солей (соответственно медикаментозных особой чистоты)

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (соотношение составляющих: 100 мг литиевой и 100 мг натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) в 4 мл воды для инъекций, по одной инъекции в день. Затем назначен пероральный прием в течение 10 дней порошка смеси 100 мг литиевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (соответственно медикаментозной химически чистой) с ксилитом при равном соотношении составляющих по одному разу в день через час после еды.

После первых 20 инъекций аденома уменьшилась до 40-45 см<sup>3</sup>, а после курса приема порошка - до 28-30 см<sup>3</sup>, мочеиспускание нормализовано, общее состояние пациента удовлетворительное.

Пример 6.

Больная Р., 38 лет.

Диагноз: карцинома легких (3 ст.) с метастазами в головной мозг.

При обращении состояние средней тяжести.

Проведено инъектирование (внутримышечно) водным раствором смеси литиевой, калиевой и натриевой солей (соответственно медикаментозных особой чистоты)

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона - вначале 10 инъекций по две ежедневно по 325 мг смеси (соотношение составляющих: 25 мг литиевой, 100 мг калиевой и 200 мг натриевой соли) солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в 3 мл воды для инъекций, потом через день по 15 инъекций внутримышечно по 150 мг калиевой соли (соответственно медикаментозной особой чистоты) 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

В процессе лечения наблюдалась положительная динамика.

Через две недели после начала лечения наблюдалось улучшение общего состояния больной, повышение тонуса. После проведения указанного курса лечения по результатам томографии метастазы не определяются, при УЗ обследовании отмечено некоторое уменьшение первичной опухоли и ее капсулизация.

Реализация способа производства лекарственного препарата (в приведенных далее вариантах) осуществляется циклами, каждый из которых начинают действием водных растворов соответствующих гидроксидов щелочных металлов (Li, Na, K) на исходный состав, содержащий 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, а заканчивают получением соответствующего целевого продукта, причем циклы повторяют до получения, например, требуемого количества целевого продукта.

При описании производства лекарственного препарата исходный продукт, обозначенный в соответствии с систематической номенклатурой как 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион (см., например, Справочник химика.- М.-Л.: Химия, 1965, т. II, с. 760), представляет собой гидразид 3-амино-О-фталевой кислоты. Иногда в источниках информации для его обозначения используют наименование 5-амино-2,3-дигидрофталазиндион-1,4 (см., например, вышеупомянутое авторское свидетельство СССР 130903) или по рациональной номенклатуре этот продукт называют 3-аминофталилгидразид (см., например, E.H. Huntress, L.N. Stanlry, A.S. Parker. J. Amer. Chem. Soc., 1934, v. 56, p. 241-242, или Ю.С. Шабаров. Органическая химия.- М.: Химия, 2000, с. 802).

На фиг. 1 представлена структурная формула

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (3-амино-О-фталилгидразида), на фиг.2 приведена структурная формула N-соли щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (солей щелочных металлов (M=Li, Na, K) 3-амино-О-фталилгидразида). На фиг.3 представлена упрощенная схема химико-технологического процесса получения солей щелочных металлов, M=Li, Na, K (щелочных солей

3-амино-О-фталилгидразида), и их смесей или из коммерческого, или из технического, или из химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Рассмотрим схему

химико-технологического процесса (фиг.3). Схема (фиг.3) содержит узлы (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9), характеризующие вводимые в данный процесс реагенты, соединенные графами (стрелками), условно определяющими вид воздействия на реагенты или их взаимодействия.

Здесь обозначено.

Узел 1 - исходный состав, в качестве которого может быть коммерческий, технический или химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, а также 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион указанных выше типов с добавлением отходов производства, содержащих водные растворы солей щелочных металлов 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, маточные растворы и прочие остатки реакционных смесей предыдущих циклов.

Узел 2 - водный раствор технических солей соответствующих щелочных металлов 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 3 - водный раствор технических или химически чистых солей соответствующих щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 4 - технические или химически чистые соответствующие соли щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 5 - маточный раствор после отделения технических или химически чистых солей щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 6 - получаемый в процессе технический или химически чистый

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Узел 7 - водный раствор химически чистых солей соответствующих щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 8 - водный раствор химически чистых солей соответствующих щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Узел 9 - медикаментозные химически чистые и медикаментозные особой чистоты соли соответствующих щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

При этом термины: коммерческие, технические, химически чистые и особой чистоты - для используемых и получаемых соединений известны (см., например, Краткая химическая энциклопедия.- М.: Советская энциклопедия, 1967, т. 4, с. 546-548, а также Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии.- М.: Химия, 1969, т. 1, с. 26-27).

Граф 1-2 - действие гидроксидом соответствующего щелочного металла на

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Граф 1-3 - действие гидроксидом соответствующего щелочного металла на

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Граф 2-3 - хроматографическая очистка технических солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Граф 3-4 - осаждение технических или химически чистых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их выделение.

Граф 4-5 - передача маточного раствора после отделения солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Граф 4-7 - хроматографическая очистка технических солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Граф 4-9 - кристаллизация или технических, или химически чистых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Граф 5-6 - обработка маточника водным раствором кислот и отделение

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Граф 6-1 - передача выделенного 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в начало технологической цепочки (начало цикла).

Граф 7-8 - осаждение химически чистых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их выделение.

Граф 8-9 - кристаллизация химически чистых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Кроме того, данная схема включает один вход (в узел 1) и выходы: два из узла 6 и по одному из узлов 4, 8 и 9.

Вход в узел 1 показывает, что здесь в эту схему (в процесс) вводят исходный состав: или коммерческий, или технический, или химически чистый

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Выход из узла 4 показывает, что из этого

узла из процесса выводят технические или химически чистые щелочные соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона

(промежуточный состав).

Первый и второй выходы из узла 6 показывают, что отсюда из процесса выводят соответственно технический или химически чистый

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион и отходы производства - водный раствор соответствующих щелочных солей органических и неорганических кислот или их смесей.

Выходы из узлов 8 и 9 показывают, что здесь из процесса выводят соответственно химически чистые соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (промежуточный состав) и медикаментозные химически чистые и медикаментозные особой чистоты соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (целевой продукт).

Таким образом, возможности химико-технологического процесса, другими словами, используемые в качестве исходного состава виды

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также получаемые в качестве промежуточного состава и в качестве целевого продукта соли щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, концентрировано можно представить следующим образом.

Исходный состав: 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион коммерческий (продаваемый для применения, например, для использования в качестве люминофора);

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион технический (полученный из технических солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона без дополнительной очистки);

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион химически чистый (полученный из технических солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, в процесс получения которых была включена адсорбционная хроматографическая очистка или которые предварительно были кристаллизованы).

Промежуточный состав: литиевые, натриевые и калиевые соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси этих солей - технические (полученные из коммерческого или технического

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона без дополнительной очистки) и химически чистые (в процесс получения которых была включена адсорбционная хроматографическая очистка).

Целевой продукт: смеси литиевых, натриевых и калиевых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона - медикаментозные химически чистые (полученные путем кристаллизации соответствующих технических солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) и медикаментозные особой чистоты (полученные путем кристаллизации соответствующих химически чистых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона).

Представленный химико-технологический процесс получения смесей щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (литиевых, натриевых, калиевых) может быть

организован в виде двух альтернативных производственных циклов, отличающихся частичным изменением маршрута проведения процесса.

В первом цикле маточный раствор (узел 5) без удаления из него воды и органических осадителей может быть использован для прямого выделения из него действием кислоты (кислот)

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (узел 6), который затем направляют в начало производственного цикла (в узел 1), или он может быть применен в качестве товарной продукции, а раствор щелочных солей простейших кислот, например ацетат натрия или хлорид калия и т.д., может быть использован для выделения из него этих солей в виде товарной продукции (безотходная технология) или направлен на очистку (биохимическую, химическую или физико-химическую) или на захоронение (малоотходная технология).

В другом цикле маточный раствор из узла 5 (после отделения щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, например, фильтрацией или декантацией и удалением из маточника, например, отгонкой или упариванием, части (30-70%) воды и практически полностью органических осадителей, которые были применены для осаждения этих щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) передают на начало технологической цепочки (в узел 1) или в реакционную смесь водного раствора солей щелочных металлов 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (в узел 2).

Важно, что превращение солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион под действием кислот не зависит от взятой для этого щелочной соли (литиевой, натриевой, калиевой) или соответственно смеси щелочных солей. Это в свою очередь позволяет накапливать в производственном цикле отходы различных (указанных) солей, а затем одновременно осуществлять их перевод в 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

Кроме того, существенным является то, что для данного способа чистота исходного 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона не является определяющей для качества промежуточного состава и целевого продукта, поскольку полученные щелочные соли или смеси этих солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона можно очищать до требуемого состояния с помощью проведения процедур кристаллизации или адсорбционной хроматографии, причем полученные в виде промежуточного состава (узел 4) технические или химически чистые щелочные соли с помощью ионообменной хроматографии могут быть переведены в другие, заданные щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, отличающиеся от первоначальных включенным в них катионом соответствующего металла.

При этом адсорбционная хроматографическая очистка (граф 2-3), представленная на начале производственного цикла синтеза химически чистых литиевых, натриевых или калиевых солей на основе

коммерческого или технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, не является строго обязательной процедурой, поскольку ее нужно включать в производственный цикл, например, при работе с особо загрязненным исходным составом. При отсутствии этой процедуры выделяемые технические щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (узел 4) для получения на их основе медикаментозных химически чистых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (узел 9) кристаллизуют или без их выделения из водных растворов, или с последующим выделением путем осаждения из водных растворов подвергают адсорбционной хроматографической очистке с образованием химически чистых солей, которые в свою очередь могут соответственно перевестись в медикаментозные особой чистоты соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Для завершения материальной цикличности (баланса) химико-технологического процесса, кроме передачи маточного раствора из узла 5 в узлы 1 или 2, маточные растворы из узлов 8 и 9 после удаления из них органических осадителей и части (30-70%) воды, а также другие неиспользованные водные растворы, содержащие щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, передают на начало технологической цепочки (в узел 1) или в реакционную смесь водного раствора щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (в узел 2). В узлы 1 и 2 могут быть переданы и другие водные растворы щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также и соответствующие соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в твердой фазе, например в виде порошков или кристаллогидратов, полученных в производственном цикле с нарушением технологического регламента (вторичное сырье).

Как и в случае процесса получения 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (узел 5) из маточного раствора, такие растворы из узлов 8 и 9 также могут быть применены для получения из них обработкой кислотами технического или химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (для упрощения схемы последняя операция графически не отражена).

Способ производства лекарственного препарата, представляющий собой, как указывалось выше, циклический химико-технологический процесс получения литиевых, натриевых и калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их смесей условно можно разделить на этапы.

Первый этап представляет собой процедуру (варианты процедуры) синтеза технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона из соответствующей технической щелочной соли или смеси соответствующих солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (очищенного от примесей и загрязнений) из соответствующей химически чистой щелочной соли (или смеси солей) 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. (Процедура получения этих химически чистых

солей (смеси солей) рассмотрена ниже). В случае использования в качестве исходного состава уже имеющегося в наличии или коммерческого, или технического, или химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона обозначенный выше первым этап является терминальным и завершает циклический процесс.

Варианты выполнения 1-го этапа показаны в примерах 7 и 8 (нумерация примеров, приведенных в описании, сквозная).

Пример 7.

Варианты синтеза технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона из технической или литиевой, или натриевой, или калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или из их любых смесей.

Вариант 1.

7-10 г технической (любой из вышеуказанных) соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона растворяют в 80-150 мл деионизированной (обессоленной) или дистиллированной воды. Затем к этому раствору по каплям добавляют 1-4 мл органической, например 98%-ной уксусной кислоты ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), доводя pH полученной смеси до 1-5,5. При этом из водного раствора выпадает осадок 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, который фильтруют, например, через бумажный фильтр или шотт-фильтр и сушат, например, в сушильном шкафу 1-5 часов при температуре 50-100°C до постоянного веса.

Оптимальное молярное соотношение соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (исходного состава) и уксусной кислоты 1:(0,9-5,0). Выход технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-95%.

Вариант 2.

Техническую щелочную соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по процедуре варианта 1 настоящего примера смешивают с водным раствором неорганической, например соляной кислоты ( $\text{HCl}$ ), и соответственно проводят процедуру выделения технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. При этом сохраняются соотношения реагентов и процент выхода технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 3.

Техническую щелочную соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по процедуре варианта 1 настоящего примера смешивают с водным раствором, содержащим смесь соляной и уксусной кислот в объемном соотношении, например, 1:3, и проводят соответствующую процедуру выделения технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. При этом так же сохраняются соотношения реагентов и процент выхода технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 4.

Смесь технических щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при вышеуказанных соотношениях величин реагентов с помощью уксусной кислоты по процедуре варианта 1 настоящего примера переводят в технический 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион. Процент выхода

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона сохраняется.

Пример 8.

Варианты синтеза химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или из литиевой, или из натриевой, или из калиевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или из их любых смесей.

Вариант 1.

5-10 г технической любой, например натриевой, соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона растворяют в 50-200 мл дистиллированной воды и водный раствор пропускают через хроматическую колонку с сорбентом, например с оксидом алюминия (нейтральная окись алюминия по Брокману II, Budapest, Hungary). К отфильтрованному раствору добавляют 1-5 мл, например, уксусной кислоты, соответственно контролируя pH раствора. Выпавший осадок 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона фильтруют, а затем промывают водой и сушат. При этом массы очищаемой соли и сорбента выбирают в соотношении 1:(0,1-10). Выход химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (в расчете на техническую соль) составляет 80-90%.

Здесь в качестве сорбента может быть использована также или целлюлоза для хроматографии, или бентонитовая глина с соответствующими уточнениями соотношений реагентов и процентного выхода 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 2.

7-10 г химически чистой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученной путем кристаллизации (см. ниже) соответствующей технической соли, растворяют в 80-150 мл дистиллированной воды и по вышеприведенной (см. пример 7, вариант 1) схеме получают химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион. Выход химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона составляет 80-95%.

Вариант 3.

Смесь технических щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона пропускают через хроматографическую колонку с оксидом алюминия (см. также вариант 1 настоящего примера) и с помощью уксусной кислоты переводят в химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион. При этом сохраняются соотношения реагентов и процент выхода химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

2-й этап заключается в получении и выделении промежуточного состава (технических и химически чистых щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и соответственно смеси щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) из реакционной смеси, образовавшейся при взаимодействии коммерческого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или полученных на предыдущем этапе или технического, или химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, с водным раствором гидроксида заданного металла или соответственно смеси

гидроксидов заданных металлов. Кроме того, к процедурам, проводимым на 2-м этапе, отнесены процедуры, связанные с переводом с помощью ионообменной хроматографии одних щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (полученных в промежуточном составе) в другие, заданные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Варианты выполнения 2-го этапа показаны в примерах 9-12.

Пример 9.

Варианты синтеза технических или литиевой, или натриевой, или калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 1.

Технические или литиевые, или натриевые, или калиевые соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем смешивания или коммерческого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученного в соответствии с процедурой, приведенной в примере 7, с водным раствором соответствующего гидроксида, выполненного с использованием деионизованной или дистиллированной воды, с последующим выдерживанием реакционной массы при температуре 20-60°C в течение 0,1-1,5 часов.

Реагенты выбирают в молярном соотношении 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и гидроксида металла как 1:(0,85-3,0), а отношение масс 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и воды составляет 1:(3,0-6,0).

Реакционный раствор фильтруют, например, с помощью фильтровальной бумаги или шотт-фильтра. Затем в него, для осаждения получаемой соли, добавляют, например, ацетон или изопропиловый спирт (отношение масс

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и осадителя 1:(10-30)), после чего реакционную смесь охлаждают до температуры -1+15°C и выдерживают при этой температуре в течение 1-15 часов. Выпавший осадок соответствующей соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона фильтруют, а затем соответственно сушат.

Осажденную соль перед высушиванием промывают охлажденным до 5-10°C этиловым спиртом.

Выход технических щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при оптимальном режиме проведения процедуры достигает 80-95%.

Вариант 2.

Техническую литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8ЧС в Li<sup>+</sup>-форме, 0,5-2 мольного водного раствора технической натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, выполненного с использованием деионизованной или дистиллированной воды. При этом на один моль натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона выбирают колонку с рабочим объемом 300-2000 см<sup>3</sup>, а скорость пропускания

раствора через колонку выбирают в диапазоне 0,1-1,0 мл/мин.

Полученный водный раствор литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона упаривают на 30-70%, а затем к оставшемуся раствору добавляют ацетон или изопропиловый спирт, охлаждают реакционную смесь до температуры -1+15°C и выдерживают при такой температуре в течение 1-10 часов. Выпавший осадок литиевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона фильтруют, например, на шотт-фильтре и сушат.

Выход технической литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-85%.

Вариант 3.

Техническую литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают ионообменной хроматографией из технической калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в соответствии с процедурой варианта 2 настоящего примера.

Выход технической литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона составляет 70-80%.

Вариант 4.

Техническую натриевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8ЧС в Na<sup>+</sup>-форме, раствора технической калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в соответствии с процедурой варианта 2 настоящего примера.

Выход технической натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-90%.

Вариант 5.

Техническую калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают в соответствии с процедурой варианта 2 настоящего примера, путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8ЧС в K<sup>+</sup>-форме, раствора технической натриевой соли.

Выход технической соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона составляет 70-85%.

Пример 10.

Варианты синтеза химически чистых или литиевой, или натриевой, или калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 1.

Химически чистую или литиевую, или натриевую, или калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем смешения коммерческого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или технического

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученного по процедуре, приведенной в примере 8, с водным раствором соответствующего гидроксида, в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 1).

Далее реакционную смесь пропускают через хроматографическую колонку с сорбентом, например оксидом алюминия, в соответствии с процедурой, приведенной в примере 8 (вариант 1).

затем после фильтрации к раствору соли, для ее осаждения, добавляют ацетон или изопропиловый спирт в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 1).

При этом сохраняются соответствующие соотношения реагентов и условий проведения реакций.

Выход химически чистых щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при оптимальных режимах проведения соответствующих процессов составляет 80-90%.

Вариант 2.

Химически чистую литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают ионообменной хроматографией из химически чистой натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по процедуре, приведенной в примере 9 (вариант 2).

Выход химически чистой литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-92%.

Вариант 3.

Химически чистую литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают ионообменной хроматографией из химически чистой калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона по процедуре, приведенной в примере 9 (вариант 3).

Выход химически чистой литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 70-85%.

Вариант 4.

Химически чистую натриевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8чС в  $\text{Na}^+$ -форме, раствора химически чистой калиевой соли по процедуре, приведенной в примере 9 (вариант 2).

Выход химически чистой натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-95%.

Вариант 5.

Химически чистую калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8чС, в  $\text{K}^+$ -форме, раствора химически чистой натриевой соли по процедуре, приведенной в примере 9 (вариант 2).

Выход химически чистой калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 80-90%.

Вариант 6.

Химически чистую калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем пропускания через ионообменную хроматографическую колонку, заполненную ионообменной смолой КУ-2-8чС в  $\text{K}^+$ -форме, водного раствора технической натриевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 2).

Далее реакционную смесь технической калиевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона пропускают через хроматографическую колонку с сорбентом, например с оксидом

алюминия, в соответствии с процедурой, приведенной в примере 8 (вариант 1).

Затем после фильтрации к раствору соли для ее осаждения добавляют ацетон или изопропиловый спирт в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 1).

Выход химически чистой калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 70-85%.

Пример 11.

Варианты получения смесей технических или литиевых и натриевых, или литиевых и калиевых, или калиевых и натриевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смеси технических литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 1.

Смеси технических литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесь технических литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем смешения коммерческого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или технического

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученного по процедуре, приведенной в примере 7, с водным раствором на деионизованной или дистиллированной воде смеси гидроксидов соответственно лития и натрия, лития и калия, натрия и калия, а также с соответствующим водным раствором смеси гидроксидов лития, натрия и калия в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 1).

При этом для взаимодействия 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со смесями гидроксидов щелочных металлов их количество выбирают исходя из отношения масс гидроксидов, а именно гидроксидов лития и натрия как (0,1-2):1, гидроксидов лития и калия как (0,2-1,5):1, гидроксидов натрия и калия как (0,1-3): 1 и гидроксидов лития, натрия и калия соответственно как (0,5-1,5): 1: (0,2-3), причем общие соотношения реагентов и условия проведения реакций соответствуют приведенным ранее.

Вариант 2.

Смесь технических литиевой и натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесь литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают ионообменной хроматографией в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 2), при пропускании через ионообменную колонку в  $\text{Li}^+$ -форме водного раствора соответственно технической натриевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или технической калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин.

Вариант 3.

Смесь технических натриевой и калиевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают ионообменной хроматографией в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 2), при пропускании через ионообменную колонку в  $\text{Na}^+$ -форме водного

раствора технической калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или при пропуске через ионообменную колонку в К<sup>+</sup>-форме натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин.

Пример 12.

Получение смесей химически чистых или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, а также смеси химически чистых литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Смеси химически чистых или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, а также смеси химически чистых литиевой, натриевой и калиевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем смешения в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 1), коммерческого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или технического

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученного в соответствии с процедурой, приведенной в примере 7, с водными растворами (на деионизованной или дистиллированной воде) соответственно смесей гидроксидов лития и натрия, лития и калия и натрия и калия, а также смеси гидроксидов лития, натрия и калия.

Далее реакционную смесь пропускают через хроматографическую колонку с сорбентом, например оксидом алюминия, в соответствии с процедурой, приведенной в примере 8 (вариант 1).

Затем после фильтрации к раствору соли для ее осаждения в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (вариант 2), добавляют ацетон или изопропиловый спирт.

Соотношения реагентов и условия проведения реакций при этом соответствуют указанным ранее.

3-й этап состоит в обработке промежуточного состава, выделенного в виде технических или химически чистых щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси солей соответствующих щелочных металлов

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона до получения целевого продукта, причем эта обработка заключается в кристаллизации из воды или гидрокарбонатных буферных растворов полученных ранее щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их последующего смешивания или смесей щелочных солей и окончательной очистки для последующего применения в качестве лекарственных препаратов, в том числе в виде медикаментозных форм смесей щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Варианты выполнения этого этапа показаны в примерах 13-14.

Пример 13.

Варианты получения медикаментозных химически чистых или литиевых, или натриевых, или калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, смесей медикаментозных химически чистых или литиевых и натриевых, или литиевых и калиевых, или натриевых и калиевых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смеси медикаментозных химически чистых литиевых, натриевых и калиевых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Вариант 1.

Медикаментозные химически чистые литиевые, натриевые и калиевые соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, смеси медикаментозных химически чистых литиевых и натриевых, литиевых и калиевых, натриевых и калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесь медикаментозных химически чистых литиевых, натриевых и калиевых солей

15 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем кристаллизации из воды технических литиевой, натриевой и калиевой солей

20 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных в свою очередь в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9, и соответственно путем кристаллизации из воды смеси технических литиевой и натриевой, литиевой и калиевой и натриевой и калиевой солей

25 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смеси технических литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных по процедуре, приведенной в примере 11.

30 Для этого соответствующую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смесь соответствующих солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при температуре 45-80°C растворяют в деионизованной воде, или в дистиллированной воде, или в

35 предварительно прокипяченной в течение 0,1-2 часов деионизованной воде или дистиллированной воде. Соотношение масс соли и воды 1:(2-12).

40 Затем водный раствор фильтруют через бумажный фильтр или через шотт-фильтр, охлаждают до температуры -1-+15°C и выдерживают при этой температуре 0,5-24 часа (при этом для лучшего осаждения солей кристаллизационный раствор можно периодически (1-5 раз/мин) встряхивать).

45 Выпавший осадок соответствующих солей или смеси солей фильтруют и сушат.

Выход медикаментозных химически чистых солей составляет 60-90%.

50 Следует иметь в виду, что процедуру получения медикаментозных солей в соответствии с существующими требованиями следует проводить в боксе, заполненном или очищенным от пыли воздухом, или инертным газом (азотом или аргоном).

Вариант 2.

Медикаментозные химически чистые натриевую и калиевую соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают в соответствии с процедурой, приведенной в варианте 1 настоящего примера, путем кристаллизации технических натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных в соответствии с процедурой, приведенной в примере 9 (варианты 1 и 4), из соответствующих гидрокарбонатных буферных растворов, выполненных на

деионизованной или дистиллированной воде. При кристаллизации натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона используют натриевый гидрокарбонатный ( $\text{NaHCO}_3$ ) буферный раствор, а при кристаллизации калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона соответственно - калиевый гидрокарбонатный ( $\text{KHCO}_3$ ) буферный раствор. Соотношение воды (л) и гидрокарбоната (г) при этом (0,2-1,5):(0,1-0,7), pH буферного раствора 7,5-10,0.

Кроме того, в данном случае перед осушкой полученные соли промывают охлажденным до 10-15°C этанолом.

Выход медикаментозных химически чистых натриевых и калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 70-95%.

#### Вариант 3.

Смеси медикаментозных химически чистых литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесь медикаментозных химически чистых литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем смешения соответствующих медикаментозных химически чистых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. При этом требуемый состав целевых смесей получают путем выбора заданного количества соответствующих солей.

#### Пример 14.

Варианты получения медикаментозных особой чистоты или литиевой, или натриевой, или калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, смесей медикаментозных особой чистоты или литиевой и натриевой, или литиевой и калиевой, или натриевой и калиевой, а также смеси медикаментозных особой чистоты литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

#### Вариант 1.

Медикаментозные особой чистоты литиевую, натриевую и калиевую соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, смеси медикаментозных особой чистоты литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой, а также смеси медикаментозных особой чистоты литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем кристаллизации из деионизованной или дистиллированной воды, или из предварительно прокипяченных в течение 0,1-2 часов деионизованной или дистиллированной воды химически чистых литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных по процедуре, приведенной в примере 11, и путем кристаллизации из указанной выше воды смесей химически чистых литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой, а также смеси литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных по процедурам, приведенным соответственно в примере 12 и примере 13 (вариант 1).

Выход медикаментозных особой чистоты щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона составляет 60-95%.

#### Вариант 2.

Медикаментозные особой чистоты натриевую и калиевую соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают путем кристаллизации в соответствии с процедурой, приведенной в примере 13 (варианты 1 и 2), из соответствующих гидрокарбонатных буферных растворов химически чистых соответственно натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, полученных по процедуре, приведенной в примере 10.

Для приготовления соответствующих буферных растворов используют деионизованную или дистиллированную воду.

Выход медикаментозных особой чистоты натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 70-97%.

#### Вариант 3.

Смеси медикаментозных особой чистоты литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, а также смесь медикаментозных особой чистоты литиевой, натриевой и калиевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают в соответствии с процедурой, приведенной в примере 13 (вариант 3) из соответствующих медикаментозных особой чистоты щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

На 4-ом этапе из оставшегося после выделения промежуточного состава маточного раствора отгонкой или упариванием удаляют введенные ранее органические осадители и 30-70% воды, а из оставшегося после получения целевого продукта маточного раствора соответственно удаляют 30-70% воды и эти оставшиеся части маточных растворов смешивают с исходным составом или вводят в реакционную смесь, получаемую в последующем цикле производства, и повторяют процесс получения лекарственных препаратов.

Другим вариантом переработки оставшихся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточных растворов является их использование для получения с помощью кислот или смеси кислот 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, который в свою очередь применяют в последующем цикле производства. Эта операция (получение 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) приведена при описании 1-го этапа. Здесь следует указать, что оставшийся после получения

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона раствор выводится из цикла.

Проведенные исследования химических и физико-химических характеристик исходного и промежуточного составов и целевых продуктов, а также соответствующих характеристик промежуточного состава и целевого продукта при различных вариантах высушивания показали следующее.

В качестве исходного сырья в синтезе щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона использовали коммерческий 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион,

содержащий до 91% основного вещества (Aldich, Catalogue Handbook of fine Chemicals, 1999-2000, p. 99), а также технический и химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, синтезированный из щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в соответствии с предложенным способом.

Индивидуальность и чистота синтезированного 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона подтверждена результатами экспериментальных элементных анализов и сравнением температуры его (этого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) плавления со справочными данными.

Элементный анализ химически чистого 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона. Найдено, %: C 54,06; H 3,96; N 23,59.  $C_8H_7N_3O_2$ . Вычислено, %: C 54,23; H 3,95; N 23,72.

Таким образом, из данных экспериментального элементного анализа следует, что содержание основного вещества в синтезированном химически чистом 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндионе превышает 99% и соответствует принятым нормативам (см., например, Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии. -М.: Химия, 1969, т. 1, с. 26), а по данным элементных анализов чистота технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона находится в пределах 96-98,5%.

Температура плавления синтезированного химически чистого

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона составляет (331-332) °C, а по данным, приведенным в описании к упомянутому ранее авторскому свидетельству 130903, температура плавления технического 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона 328-331°C. Проба смешанного плавления химически чистого

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и коммерческого препарата (Aldich) составляет (328-331)°C, что также соответствует нормативам (см., например, Общий практикум по органической химии. Перевод с немецкого под ред. А.М. Коста. - М.: Мир, 1965, с.85).

В качестве промежуточного состава при осуществлении данного способа получали химически чистые (содержащие более 99% основного вещества) и технические (содержащие 96-98,5% основного вещества) соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их смеси. Эти соли выделялись в зависимости от условий их высушивания в виде соответствующих кристаллогидратов или безводных порошков. При этом наличие воды в полученных препаратах определяли, исходя из сравнения экспериментальных данных элементных анализов с вычисленными, а также и по методу Фишера (см., например, ГОСТ 24614-81. "Жидкости и газы, взаимодействующие с реактивом Фишера". Кулонометрический метод определения воды.).

При синтезе литиевой и натриевой солей в случае их осаждения из водной реакционной среды ацетоном или изопропиловым спиртом и при их высушивании при комнатной температуре в течение 10-14 часов их получают в виде кристаллогидратов с двумя молекулами воды. Следует иметь в виду, что

даже небольшие колебания температуры или продолжительности высушивания приводят к получению моно- или тригидратов или к дробному, например полуторному, содержанию в них кристаллизационной воды. Например, для химически чистых кристаллогидратов литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, содержащих в своем составе две молекулы воды, найдено, %: C 43,97; H 4,58; N 19,11; Li 3,20;  $H_2O$  16,50.  $C_8H_6N_3O_2Li \cdot 2H_2O$ . Вычислено, %: C 43,83; H 4,57; N 19,17; Li 3,19;  $H_2O$  16,44.

Для химически чистых кристаллогидратов натриевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, содержащей в своем составе две молекулы воды, найдено, %: C 40,91; H 4,28; N 17,79; Na 9,82;  $H_2O$  15,39.  $C_8H_6N_3O_2Na \cdot 2H_2O$ . Вычислено, %: C 40,85; H 4,25; N 17,87; Na 9,78;  $H_2O$  15,32.

Калиевые соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в вышеприведенных условиях выделяют, в основном, в виде моногидратов (в ряде случаев удается получать и ди- и тригидраты). Выдерживание калиевых солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона на воздухе дольше указанного ранее времени (более 12 часов) обычно приводит к самопроизвольному разрушению кристаллогидратов и получению этих солей в виде порошков в безводной форме.

Для химически чистого безводного порошка калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона найдено, %: C 44,71; H 2,63; N 19,44; K 18,27.  $C_8H_6N_3O_2K$ . Вычислено, %: C 44,65; H 2,79; N 19,53; K 18,13.

Из приведенных данных об устойчивости кристаллогидратов щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона следует, что легче всего разрушаются кристаллогидраты солей калия, затем натрия и, наконец, лития.

Для полного разрушения кристаллогидратов литиевых, натриевых и калиевых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и их смесей достаточно проведение высушивания при температуре 60-70°C в течение 2-5 часов (до постоянного веса). Такая процедура и была применена для получения безводных порошков солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Например, для химически чистого безводного порошка литиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона найдено, %: C 52,32; H 3,15; N 22,84; Li 3,76.  $C_8H_6N_3O_2Li$ . Вычислено, %: C 52,46; H 3,27; N 22,95; Li 3,83. Для химически чистого безводного порошка натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона найдено, %: C 48,21; H 2,95; N 21,0; Na 11,50.  $C_8H_6N_3O_2Na$ . Вычислено, %: C 48,24; H 3,01; N 21,10; Na 11,55.

Условия осушки целевого продукта. Смеси медикаментозных щелочных солей в виде кристаллогидратов с разным количеством кристаллизационной воды или в виде безводных порошков соответствуют рассмотренным выше условиям получения соответствующего промежуточного состава.

Следует иметь в виду, что после

температурного разрушения кристаллогидратов литиевых, натриевых и калиевых солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и получения их в безводной форме эти соли при хранении на открытом воздухе при комнатной температуре в воздушно-сухом состоянии содержат не более 1-2% воды.

Химическая индивидуальность солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона доказывалась методом тонкослойной хроматографии на пластинках Culyfol UV-254.

Проявление хроматограмм проводилось прокаливанием этих пластинок над газовой горелкой, а также парами иода.

В случае проверки химически чистых и особой чистоты солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (водный раствор) на хроматограмме имелось одно пятно с Rf 0,32 в системе  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH} : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{NH}_3$  (25%-ный раствор) 3:1:1, а в системе  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH} : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{NH}_3$  (25%-ный раствор) 1:1:1 одно пятно с Rf 0,65.

При исследовании строения солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (гидразидов 3-амино-орто-фталевой кислоты) методом ядерного магнитного резонанса на ядрах протонов (ЯМР  $^1\text{H}$ ) получены следующие данные.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.74 д [1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$ ,  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$  Гц], 7.10 д [1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ,  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.8$  Гц], 7.31 т

[1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$ ,  $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7.9$  Гц], 4.8

(протоны при азоте).

Полученный спектр ЯМР  $^1\text{H}$  подтверждает структуру углеводородного и гетероциклического фрагментов солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (3-аминофталилгидразида), однако он не дает ответа о месте положения металла в молекуле соли (региональной селективности).

Поэтому для определения положения металла в солях 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (гидразидов 3-аминофталевой кислоты) и исследования структуры и пространственной организации солей был проведен рентгеноструктурный анализ на примере калиевой соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона (3-аминофталилгидразида калия), полученной в виде кристаллогидратов.

Данные рентгеноструктурного анализа показали, что исследованный объект представляет собой кристаллогидрат 3-аминофталилгидразида калия (кристаллогидрат калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона) с тремя молекулами кристаллизационной воды  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2] \cdot \text{K}^+ \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

При этом установлено, что в рассмотренной соли катион калия связан химической связью с атомом азота под номером 2 (в соответствии с принятой ранее нумерацией), то-есть рассмотренная соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и соответственно остальные полученные соли щелочных металлов 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона

являются 5-амино-2-N-металл-3-гидро-1,4-фталазиндио ном.

Данные рентгеноструктурного анализа (координаты атомов, длины связей и валентные углы) калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона с тремя молекулами кристаллизационной воды приведены в таблицах 1-3, а общий вид молекулы этой соли показан на фиг.4. При этом установлено, что кристаллы калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2] \cdot \text{K}^+ \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{KN}_3\text{O}_5$ ,  $M=269.31$ ) являются моноклинными, пространственная группа  $P2_1/c$ , при  $T=110$  K:  $a=10.7388(10)$ ,  $b=14.2207(19)$ ,

$c=7.3793(15)$  Å,  $\beta=99.594(3)^\circ$ ,  $V=1111.2(3)$

Å<sup>3</sup>,  $Z=4$ ,  $d_c=1.610$  мг/см<sup>3</sup>,  $F(000)=560$ ,  $\mu=0.493$  мм<sup>-1</sup>.

Анализ содержания C, H и N (элементный анализ) в

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндионе (гидразиде 3-аминофталевой кислоты) и его солях проводили на элементном анализаторе EA-1108 фирмы "Carbo Erba" (Италия).

Анализ щелочных металлов (Li, Na и K) в соответствующих солях проводили на эмиссионном спектрометре (с индуктивно связанной плазмой) IRIS фирмы "Termo Jerrall ash" (США).

Температуру плавления веществ определяли в капилляре на блоке измерения температур (БИТ) при скорости подъема температуры 1°/мин (при температуре выше 300°C).

pH фиксировали прямым потенциометрическим методом прибором "pH 150" (МГУ) или при помощи индикаторной бумаги.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на приборе Bruker AC-200 (200 МГц), химические сдвиги приведены относительно ГМДС (внутренний стандарт); отнесение сигналов проведено на основе величины химических сдвигов, интегральной интенсивности сигналов, а также данных двойного магнитного резонанса.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на автоматическом дифрактометре Bruker SMART CCD 1000.

### Формула изобретения:

1. Лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, характеризующийся тем, что он содержит смесь литиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:

натриевая соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона - 1,0-98,0; литиевая соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона - остальное.

2. Лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, характеризующийся тем, что он содержит смесь литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при соотношении составляющих, мас. %:

калиевая соль

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
1,0-98,0; литиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

3. Лекарственный препарат, обладающий  
иммуномодулирующим,  
противовоспалительным, противоопухолевым  
и антиоксидантным действием,  
характеризующийся тем, что он содержит  
смесь натриевой и калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при  
соотношении составляющих, мас. %:  
натриевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
1,0-98,0; калиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

4. Лекарственный препарат, обладающий  
иммуномодулирующим,  
противовоспалительным, противоопухолевым  
и антиоксидантным действием,  
характеризующийся тем, что он содержит  
смесь литиевой, натриевой и калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона при  
соотношении составляющих, мас. %:  
натриевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
1,0-85,5; калиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
1,0-55,0; литиевая соль  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
остальное.

5. Лекарственный препарат, обладающий  
иммуномодулирующим,  
противовоспалительным, противоопухолевым  
и антиоксидантным действием,  
характеризующийся тем, что он содержит  
смесь или литиевой и натриевой, или  
литиевой и калиевой, или натриевой и  
калиевой, или литиевой, натриевой и  
калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и  
питьевую воду или воду для инъекций при  
следующем соотношении составляющих, мас.  
%: смесь указанных щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
0,5-25,0; вода - остальное.

6. Лекарственный препарат, обладающий  
иммуномодулирующим,  
противовоспалительным, противоопухолевым  
и антиоксидантным действием,  
характеризующийся тем, что он содержит  
смесь или литиевой и натриевой, или  
литиевой и калиевой, или натриевой и  
калиевой, или литиевой, натриевой и  
калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и  
наполнитель в виде пяти- или шестиатомного  
спирта, например ксилита, или углевода,  
например глюкозы, и/или витамина, например  
витамина С, при следующих соотношениях  
составляющих, мас. %: указанная смесь  
щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
5,0-50,0; наполнитель - остальное.

7. Лекарственный препарат, обладающий  
иммуномодулирующим,  
противовоспалительным, противоопухолевым  
и антиоксидантным действием,  
характеризующийся тем, что он выполнен в  
виде раствора смеси или литиевой и  
натриевой, или литиевой и калиевой, или  
натриевой и калиевой, или литиевой,  
натриевой и калиевой солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и

наполнителя в виде пяти- или шестиатомного  
спирта, например ксилита, или углевода,  
например глюкозы, и/или витамина, например  
витамина С, в или питьевой воде, или в воде  
для инъекций при следующем соотношении  
составляющих, мас. %: указанная смесь  
щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона -  
0,25-25,0; наполнитель - 0,25-25,0; вода -  
остальное.

8. Лекарственный препарат по любому из  
пп. 1-7, характеризующийся тем, что  
указанная смесь щелочных солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона  
выполнена в виде или технических солей, или  
химически чистых солей, или солей особой  
чистоты, или медикаментозных химически  
чистых солей, или медикаментозных солей  
особой чистоты.

9. Способ производства лекарственного  
препарата, охарактеризованного в любом из  
пп. 1-4, включающий воздействие водного  
раствора гидроксида щелочного металла на  
исходный состав, содержащий  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, с  
последующим осаждением с использованием  
органического растворителя, полученного в  
результате этого воздействия  
промежуточного состава в виде щелочной  
соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона,  
а также получение целевого продукта,  
характеризующийся тем, что производство  
лекарственных препаратов ведут  
повторяющимися циклами, в каждом из  
которых на исходный состав, содержащий  
коммерческий, или технический, или  
химически чистый

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, или  
их смеси, воздействуют водным раствором  
гидроксида щелочного металла или смеси  
гидроксидов щелочных металлов, а  
промежуточный состав выделяют  
соответственно в виде технической или  
химически чистой соответствующей соли  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или  
смеси таких солей, а затем этот  
промежуточный состав растворяют в воде или  
в соответствующем гидрокарбонатном  
буферном растворе и обрабатывают, очищая  
от примесей, до получения целевого продукта  
соответственно в виде химически чистой, или  
медикаментозной химически чистой, или  
особой чистоты, или медикаментозной особой  
чистоты соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или  
в виде смесей таких солей  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона,  
которые после получения высушивают,  
причем оставшиеся после выделения  
промежуточного состава или целевого  
продукта маточные растворы  
перерабатывают, а полученные после этой  
переработки осадок и оставшиеся части  
маточных растворов или выводят из цикла,  
или смешивают или с исходным составом,  
или с реакционной смесью, получаемой в  
последующем цикле производства.

10. Способ по п. 9, характеризующийся  
тем, что для взаимодействия с  
5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндионом  
выбирают водные растворы гидроксидов или  
лития, или натрия, или калия или водный  
раствор смеси гидроксидов или лития и  
натрия, или лития и калия, или натрия и  
калия, или лития, натрия и калия.

11. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что целевой продукт получают соответственно или в виде смеси литиевой и натриевой, или в виде смеси литиевой и калиевой, или в виде смеси натриевой и калиевой, или в виде смеси литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

12. Способ по п. 9 или 11, характеризующийся тем, что для взаимодействия

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона с индивидуальными гидроксидами щелочных металлов или смесями этих гидроксидов их количество выбирают в соотношении их молей, равном 1: (0,85-3,0), причем при получении смесей литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, калиевой и натриевой и литиевой, калиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона количество используемых гидроксидов или лития и натрия, или лития и калия, или калия и натрия, или лития, калия и натрия выбирают в соотношении их масс, равном: (0,1-2): 1, (0,2-1,5): 1, (0,1-3): 1, и (0,5-1,5): 1: (0,2-3) соответственно.

13. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что очистку щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона от примесей проводят с помощью адсорбционного хроматографирования путем пропускания в соответствующей хроматографической колонке водных растворов этих солей через слой сорбента, например через слой или оксида алюминия, или целлюлозы для хроматографии, или бентонитовых глин, причем массы щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона и сорбента выбирают в соотношении 1: (0,1-15).

14. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что выделение промежуточного состава - технических или химически чистых щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси этих солей производят путем введения в реакционную смесь, полученную после взаимодействия соответственно коммерческого, технического или химически чистого

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона с водным раствором гидроксида щелочного металла или соответственно смеси гидроксидов, ацетона или изопропилового спирта, охлаждения этой реакционной смеси до температуры (-1)-(+15)°C и ее выдерживания при этой температуре в течение 0,25-24 ч.

15. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что при обработке промежуточного состава - технических или химически чистых щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион проводят кристаллизацию соответствующей полученной щелочной соли или соответственно смеси щелочных солей и получают соответственно химически чистый или особой чистоты продукт.

16. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что при обработке промежуточного состава вначале с помощью ионообменной хроматографии проводят процедуру полного или частичного ионного обмена, а затем проводят адсорбционное хроматографирование или кристаллизацию

полученной после проведения этой процедуры щелочной соли или соответственно смеси щелочных солей.

17. Способ по п. 15 или 16, характеризующийся тем, что технические или химически чистые щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона кристаллизуют или на воздухе, после чего получают соответственно химически чистые или особой чистоты щелочные соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или, например, в боксе при соблюдении условий повышенной стерильности, например, в атмосфере очищенного воздуха или инертного газа и после чего получают соответственно медикаментозные химически чистые или медикаментозные особой чистоты щелочные соли

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

18. Способ по любому из пп. 15-17, характеризующийся тем, что кристаллизацию промежуточного состава (щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или их смесей) проводят путем его растворения в воде или в водных растворах соответствующих гидрокарбонатов при 45-80 °C, охлаждения водного раствора до температуры (-1-+15)°C и выдерживания его при этой температуре в течение 0,5-24 ч.

19. Способ по любому из пп. 15-19, характеризующийся тем, что количество промежуточного состава (щелочных солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или их смесей) при кристаллизации из воды или из гидрокарбонатных буферных растворов выбирают в соотношении их масс, равном 1: (2,0-12).

20. Способ по любому из пп. 15-19, характеризующийся тем, что кристаллизацию промежуточного состава в виде калиевой или натриевой солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона проводят из водных буферных растворов соответственно гидрокарбоната калия или гидрокарбоната натрия.

21. Способ по любому из пп. 15-20, характеризующийся тем, что при кристаллизации из воды или из гидрокарбонатных буферных водных растворов используют или деионизованную (обессоленную), или дистиллированную воду.

22. Способ по п. 21, характеризующийся тем, что воду предварительно подвергают кипячению в течение 0,1-2 ч.

23. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что при обработке промежуточного состава или целевого продукта после их выделения в виде щелочных солей или смеси щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона производят их высушивание.

24. Способ по п. 9 или 23, характеризующийся тем, что высушивание промежуточного состава или целевого продукта в виде щелочных солей или смеси щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона после их выделения производят до безводного порошка или в сушильном шкафу при 60-70°C в течение 2-5 ч, или вначале на воздухе, например, при комнатной температуре или в потоке охлажденного до 4-15°C инертного газа, например, аргона или азота, а затем, например, в сушильном шкафу при 60-70°C в течение 2-5 ч.

25. Способ по п. 9 или 23, характеризующийся тем, что высушивание промежуточного состава в виде калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона до безводного порошка, а в виде литиевой или натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона до кристаллогидратов с двумя молями кристаллизационной воды проводят при комнатной температуре в течение 10-14 ч.

26. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что оставшиеся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточные растворы перерабатывают путем воздействия на них водным раствором кислоты или смеси кислот до получения осадка в виде 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

27. Способ по п. 9 или 26, характеризующийся тем, что в качестве водного раствора кислоты или смеси кислот соответственно используют водный раствор или органической, например, уксусной или пропионовой, или неорганической, например, серной или соляной или ортофосфорной кислоты, или водный раствор смеси этих органических и неорганических кислот.

28. Способ по любому из пп. 9 или 26-27, характеризующийся тем, что при переработке маточного раствора путем воздействия соответствующей кислотой или смесью соответствующих кислот в виде осадка из маточного раствора технической соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или смеси этих солей выделяют технический 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион, а из маточного раствора химически чистой соли, или из маточного раствора медикаментозной химически чистой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси этих солей, или особой чистоты соли, или медикаментозной особой чистоты соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона, или смеси этих солей выделяют химически чистый 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион.

29. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что оставшийся после выделения промежуточного состава или целевого продукта маточный раствор перерабатывают путем отгонки или упаривания.

30. Способ по п. 9 или 29, характеризующийся тем, что при обработке путем отгонки или упаривания оставшегося после выделения промежуточного состава маточного раствора удаляют введенный ранее органический осадитель и 30-70% воды, а при соответствующей переработке оставшегося после выделения целевого продукта маточного раствора удаляют 30-70% воды.

31. Способ по любому из пп. 9, 12 или 16, характеризующийся тем, что литиевую соль или смесь литиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например, через ионообменную колонку, заполненную смолой "КУ-2-8ЧС" в  $\text{Li}^+$ -форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

32. Способ по любому из пп. 9, 12 или 16,

характеризующийся тем, что литиевую соль или смесь литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например, через ионообменную колонку, заполненную смолой "КУ-2-8ЧС" в  $\text{Li}^+$ -форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

33. Способ по любому из пп. 9, 12 или 16, характеризующийся тем, что натриевую соль или смесь натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например, через ионообменную колонку, заполненную смолой "КУ-2-8ЧС" в  $\text{Na}^+$ -форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

34. Способ по любому из пп. 9, 12 или 16, характеризующийся тем, что калиевую соль или смесь калиевой и натриевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают с помощью ионообменной хроматографии путем пропускания водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона через ионообменную смолу (катионообменник), например, через ионообменную колонку, заполненную смолой "КУ-2-8ЧС" в  $\text{K}^+$ -форме, и промыванием этой колонки водой с одновременным контролем кислотности (pH) получаемого раствора.

35. Способ по любому из пп. 9, 12, 16, 31 или 32, характеризующийся тем, что литиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в  $\text{Li}^+$ -форме водного раствора натриевой или калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью 0,1-1,0 мл/мин.

36. Способ по любому из пп. 9, 12, 16 или 33, характеризующийся тем, что натриевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в  $\text{Na}^+$ -форме водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью (0,1-1,0) мл/мин.

37. Способ по любому из пп. 9, 12, 16 или 34, характеризующийся тем, что калиевую соль 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через колонку с ионообменной смолой в  $\text{K}^+$ -форме водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью 0,1-1,0 мл/мин.

38. Способ по любому из пп. 9, 12, 16 или 31 и 32, характеризующийся тем, что смесь литиевой и натриевой, литиевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через ионообменную колонку в  $\text{Li}^+$ -форме водного раствора соответственно натриевой или калиевой солей

RU 2211036 C2

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин.

39. Способ по любому из пп. 9, 12, 16, 33 или 34, характеризующийся тем, что смесь натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают при пропускании через ионообменную колонку в  $\text{Na}^+$ -форме водного раствора калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона или при пропускании через ионообменную колонку в  $\text{K}^+$ -форме водного раствора натриевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона со скоростью более 1,0 мл/мин.

40. Способ по любому из пп. 9, 12, 16 или 31-39, характеризующийся тем, что при проведении ионообменной хроматографии

используют 0,5-2,0 молярные растворы щелочных солей

5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона в воде.

5 41. Способ по любому из пп. 9, 12, 16 или 31-39, характеризующийся тем, что рабочий объем колонки для хроматографии выбирают из расчета 300-2000  $\text{cm}^3$  на 1 моль пропускаемой через эту колонку щелочной соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

10 42. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что смеси литиевой и натриевой, литиевой и калиевой, натриевой и калиевой, а также литиевой, натриевой и калиевой солей 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона получают смешиванием составляющих в заданных соотношениях.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2211036 C2

Таблица 1

Координаты неводородных атомов ( $\times 10^4$ ) и их эквивалентные параметры ( $\times 10^3$ ) для молекулы калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фгалазиндиона.

Atom	x	y	z	U(eq)
K(1)	8470(1)	-684(1)	4990(1)	19(1)
O(1)	4017(1)	574(1)	6694(1)	17(1)
O(2)	8905(1)	1256(1)	9354(1)	16(1)
O(3)	8029(1)	-2121(1)	7186(1)	24(1)
O(4)	9618(1)	-19(1)	2266(1)	22(1)
O(5)	10224(1)	-2041(1)	4106(1)	24(1)
N(1)	3292(1)	1263(1)	9830(1)	18(1)

RU 2 2 1 1 0 3 6 C 2

RU 2 2 1 1 0 3 6 C 2

Продолжение таблицы 1

N(2)	7380(1)	709(1)	7140(1)	15(1)
N(3)	6101(1)	554(1)	6579(1)	16(1)
C(1)	7719(1)	1061(1)	8800(1)	13(1)
C(4)	5134(1)	740(1)	7473(2)	13(1)
C(4A)	5489(1)	1110(1)	9329(1)	12(1)
C(5)	4584(1)	1334(1)	10460(1)	14(1)
C(6)	5015(1)	1660(1)	12245(2)	17(1)
C(7)	6296(1)	1751(1)	12906(2)	16(1)
C(8)	7193(1)	1549(1)	11808(1)	15(1)
C(8A)	6789(1)	1234(1)	10008(1)	13(1)

Таблица 2

Длины связей ( $d$ , Å) для молекулы калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

Связь	$d$
K(1)-O(3)	2.6985(10)
K(1)-O(4)	2.6987(10)
K(1)-O(1)#1	2.7559(9)
K(1)-O(4)#2	2.8154(10)
K(1)-O(5)	2.8472(10)
K(1)-N(2)	2.9038(10)
O(1)-C(4)	1.2631(13)
O(2)-C(1)	1.3018(12)
N(1)-C(5)	1.3910(14)
N(2)-C(1)	1.3171(13)
N(2)-N(3)	1.3850(13)
N(3)-C(4)	1.3459(14)
C(1)-C(8A)	1.4658(14)
C(4)-C(4A)	1.4573(14)
C(4A)-C(8A)	1.4130(14)
C(4A)-C(5)	1.4195(14)
C(5)-C(6)	1.4005(15)

C(6)-C(7)	1.3868(16)
C(7)-C(8)	1.3884(15)
C(8)-C(8A)	1.3997(14)

Таблица 3

Валентные углы ( $\omega$ , град.) для молекулы калиевой соли 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона.

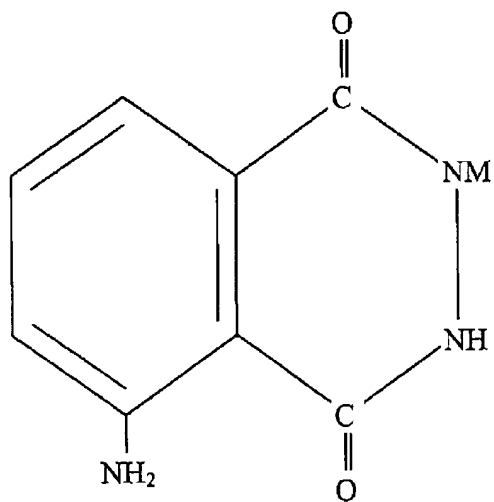
Угол	$\omega$
O(3)-K(1)-O(4)	149.37(3)
O(3)-K(1)-O(1)	#193.44(3)
O(4)-K(1)-O(1)	#199.95(3)
O(3)-K(1)-O(4)	#290.97(3)
O(4)-K(1)-O(4)	#292.42(3)
O(3)-K(1)-O(5)	79.25(3)
O(4)-K(1)-O(5)	70.42(3)
O(1)#1-K(1)-O(5)	124.30(3)
O(4)#2-K(1)-O(5)	88.53(3)
O(3)-K(1)-N(2)	93.54(3)
O(4)-K(1)-N(2)	116.33(3)
O(1)#1-K(1)-N(2)	76.07(3)
O(4)#2-K(1)-N(2)	71.15(3)
O(5)-K(1)-N(2)	158.42(3)
C(4)-O(1)-K(1)	#1165.97(7)
K(1)-O(4)-K(1)	#287.58(3)
C(1)-N(2)-N(3)	116.41(9)
C(1)-N(2)-K(1)	133.92(7)
C(4)-N(3)-N(2)	129.05(9)
O(2)-C(1)-N(2)	118.47(9)
O(2)-C(1)-C(8A)	120.26(9)
N(2)-C(1)-C(8A)	121.26(9)

RU 2 2 1 1 0 3 6 C 2

RU 2 2 1 1 0 3 6 C 2

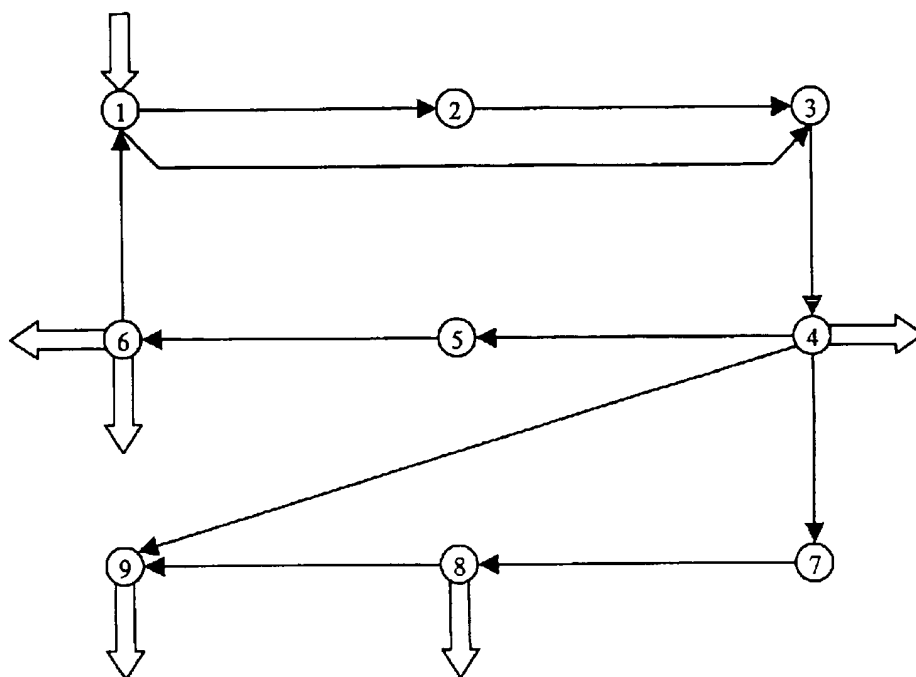
Продолжение таблицы 3

O(1)-C(4)-N(3)	119.50(10)
O(1)-C(4)-C(4A)	125.10(10)
N(3)-C(4)-C(4A)	115.39(9)
C(8A)-C(4A)-C(5)	119.74(9)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.85(9)
C(5)-C(4A)-C(4)	122.41(9)
N(1)-C(5)-C(6)	119.58(9)
N(1)-C(5)-C(4A)	121.98(9)
C(6)-C(5)-C(4A)	118.41(9)
C(7)-C(6)-C(5)	121.01(10)
C(6)-C(7)-C(8)	121.26(10)
C(7)-C(8)-C(8A)	119.00(10)
C(8)-C(8A)-C(4A)	120.54(9)
C(8)-C(8A)-C(1)	119.70(9)
C(4A)-(C8A)-C(1)	119.73(9)

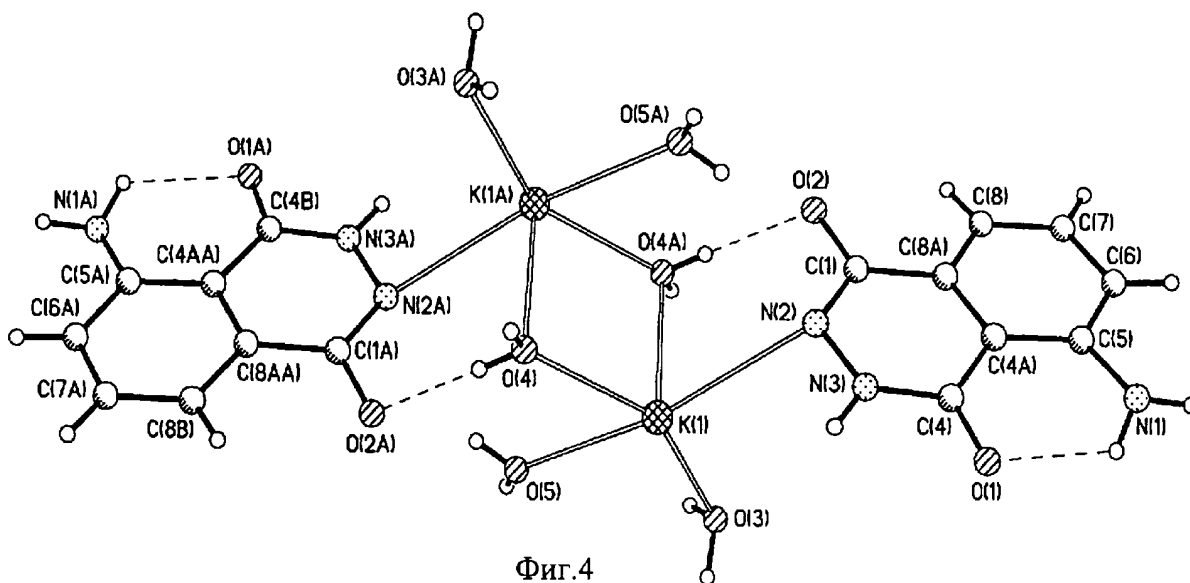


M=Li, Na, K.

Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг.4